

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **A. Latar Belakang Masalah**

Stroke merupakan penyebab kematian tersering ketiga pada orang dewasa di Amerika Serikat. Angka kematian setiap tahun akibat stroke baru atau rekuren adalah lebih dari 200.000. Insiden stroke secara nasional diperkirakan adalah 750.000 per tahun, dengan 200.000 merupakan stroke rekuren. Angka kejadian di antara orang Amerika keturunan Afrika adalah 60% lebih tinggi dari pada orang kaukasoid (Price dan Wilson, 2006). Di Inggris stroke menyebabkan kematian antara 174 sampai 216 orang per tahunnya dan menyumbang 11% dari seluruh kematian di Inggris dan Wales. Sedangkan stroke berulang dalam waktu lima tahun dari stroke pertama adalah 30% dan 43% (Royal college of physicians, 2004). Di Indonesia stroke merupakan salah satu penyebab kematian dan kecacatan neurologis yang utama. Oleh karena itu serangan otak ini merupakan kegawatdaruratan medis yang harus ditangani secara cepat, tepat, dan cermat (Media aesculapius, 2000).

Pasien yang terkena stroke memiliki risiko yang tinggi untuk mengalami serangan stroke ulang. Serangan stroke ulang berkisar antara 30%-43% dalam waktu 5 tahun. Setelah serangan otak sepihak, 20% pasien mengalami stroke dalam waktu 90 hari, dan 50% diantaranya mengalami serangan stroke ulang dalam waktu 24-72 jam (Erpinz, 2010). Agen antitrombotik diindikasikan untuk pencegahan stroke sekunder; jangka panjang antikoagulan dan *carotid endarterectomy* juga didiskusikan ditempat lain (Pattigrew, 2001). Selain itu

tekanan darah yang tinggi (tekanan darah sistolik  $> 140$  mmHg dan tekanan darah diastolik  $\geq 90$  mmHg) akan meningkatkan risiko terjadinya stroke ulang (Erpinz, 2010).

Data Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2008) memperlihatkan bahwa stroke merupakan penyebab kematian nomor satu pada pasien yang dirawat di Rumah Sakit. Sedangkan Permasalahan yang muncul pada pelayanan stroke di Indonesia adalah: rendahnya kesadaran akan faktor risiko stroke, kurang dikenalnya gejala stroke, belum optimalnya pelayanan stroke, ketaatan terhadap program terapi untuk pencegahan stroke ulang yang rendah. Keempat hal tersebut berkontribusi terhadap peningkatan kejadian stroke baru dan tingginya angka kematian akibat stroke di Indonesia serta tingginya kejadian stroke ulang (Pinzon dan Asanti, 2010).

Berdasarkan data di atas dengan memperhatikan begitu pentingnya penanganan stroke, maka penelitian mengenai evaluasi penggunaan obat terapi pemeliharaan stroke dirasa perlu dilakukan karena sebagian penderita stroke atau riwayat TIA berisiko untuk terserang kembali, untuk itu diperlukan upaya untuk mencegah terjadinya TIA atau stroke berulang dan kejadian vaskuler. Selain itu penyesuaian penatalaksanaan obat terapi pemeliharaan stroke yang digambarkan dengan tepat indikasi, tepat obat, tepat pasien, dan tepat dosis dibutuhkan untuk mengevaluasi ketepatan penggunaan obat antitrombotik (termasuk antikoagulan, agen antiplatelet dan trombolitik) pada pasien paska serangan stroke karena dapat menyebabkan perdarahan. Sedangkan komplikasi perdarahan pada kenyataannya muncul sebagai penyumbang utama risiko secara keseluruhan, dengan

peningkatan yang signifikan pada tingkat kematian, infark miokard dan stroke (Escardio,2008). Sedangkan terapi antihipertensi juga penting untuk dievaluasi ketepatan penggunaannya karena data hasil penelitian epidemiologi memperlihatkan bahwa hipertensi dijumpai pada 50%-70% pasien stroke, angka fatalitas berkisar antara 20%-30% di banyak negara. Kematian akan jauh meningkat (peningkatan sebesar 47%) pada serangan stroke ulang (Erpinz, 2010). Apalagi data penderita stroke rawat inap di RSUD Dr. Moewardi dari tahun ke tahun penderita stroke lumayan tinggi sekitar 300an per tahunnya. Oleh karena itu peneliti mencoba untuk melakukan evaluasi terhadap penggunaan obat terapi pemeliharaan stroke di RSUD Dr. Moewardi pada pasien stroke di instalasi rawat inap, sehingga dengan adanya penelitian ini diharapkan dapat mengetahui pola penggunaan obat terapi pemeliharaan stroke di RSUD Dr. Moewardi dan seberapa besar tingkat ketepatan penggunaan obat.

## **B. Perumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang masalah yang telah diuraikan, maka perumusan masalah dari penelitian ini adalah:

1. Bagaimana pola penggunaan obat terapi pemeliharaan stroke pada pasien yang meliputi obat antihipertensi, antiplatelet dan antihiperlipid rawat inap di RSUD Dr. Moewardi Surakarta Tahun 2010?
2. Apakah penggunaan obat terapi pemeliharaan stroke yang meliputi antiplatelet dan antihipertensi pada pasien stroke rawat inap di RSUD Dr. Moewardi Surakarta Tahun 2010 sudah sesuai dengan standar pelayanan

medis RSUD Dr. Moewardi, JNC VII dilihat dari ketepatan indikasi, ketepatan obat, ketepatan dosis, dan ketepatan pasien?

### **C. Tujuan Penelitian**

Berdasarkan uraian perumusan masalah di atas, maka tujuan dari penelitian ini adalah:

1. Mengetahui pola penggunaan obat terapi pemeliharaan stroke pada pasien stroke rawat inap di RSUD Dr. Moewardi Surakarta Tahun 2010.
2. Mengetahui kesesuaian penggunaan obat terapi pemeliharaan stroke pada pasien stroke rawat inap di RSUD Dr. Moewardi Surakarta Tahun 2010 dilihat dari ketepatan indikasi, ketepatan obat, ketepatan dosis, dan ketepatan Pasien.

### **D. Tinjauan Pustaka**

#### **1. Stroke**

##### **a. Definisi dan Faktor Risiko Stroke**

##### **1) Definisi**

Stroke adalah suatu sindrom yang ditandai dengan gejala dan atau tanda klinis yang berkembang dengan cepat yang berupa gangguan fungsional otak fokal maupun global yang berlangsung lebih dari 24 jam (kecuali ada intervensi bedah atau membawa kematian), yang tidak disebabkan oleh sebab lain selain penyebab vaskuler. Definisi ini mencakup stroke akibat infark otak (stroke iskemik), perdarahan intraserebral (PIS) non traumatik, perdarahan intravaskuler dan beberapa kasus perdarahan subarakhnoid (PSA) (Gofir, 2009).

Definisi lain menjelaskan bahwa stroke merupakan sindrom klinis akibat gangguan pembuluh darah otak, timbul mendadak dan biasanya mengenai penderita usia 45-80 tahun. Umumnya laki-laki lebih sering terkena daripada perempuan. Biasanya tidak ada gejala-gejala prodroma atau gejala dini, dan muncul begitu mendadak. Secara definisi WHO (*World Health Organization*) menetapkan bahwa definisi neurologik yang timbul semata – mata karena penyakit pembuluh darah otak dan bukan oleh sebab yang lain (Misbach,dkk., 2007).

## 2) Faktor Risiko

Faktor risiko stroke adalah sebuah karakteristik pada seorang individu yang mengindikasikan bahwa individu tersebut memiliki peningkatan risiko untuk kejadian stroke dibandingkan dengan individu yang tidak mempunyai karakteristik tersebut antara lain:

### a) Hipertensi

Hipertensi merupakan faktor risiko terpenting untuk semua tipe stroke, baik stroke perdarahan maupun stroke infark. Peningkatan risiko stroke terjadi seiring dengan peningkatan tekanan darah. Walaupun tidak ada nilai pasti korelasi antara peningkatan tekanan darah dengan risiko stroke, diperkirakan risiko stroke meningkat 1,6 kali setiap peningkatan 10mmHg tekanan darah sistolik, dan sekitar 50% kejadian stroke dapat dicegah dengan pengendalian tekanan darah (Gofir, 2009).

#### b) Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus adalah masalah endokrinologis yang menonjol dalam pelayanan kesehatan dan juga sudah sebagai faktor risiko stroke dengan peningkatan risiko relatif pada stroke iskemik 1,6 sampai 8 kali dan pada stroke perdarahan 1,02 hingga 1,67 kali. Individu dengan diabetes memiliki risiko yang lebih tinggi untuk mengalami stroke dibandingkan individu tanpa diabetes. Individu dengan diabetes lebih cenderung untuk mengalami infark subkortikal kecil atau lakunar daripada populasi non-diabetik (Gofir, 2009).

#### c) Dislipidemia

Terdapat empat penelitian *case-control* yang melaporkan kaitan antara hiperkolesterolemia dan risiko PIS. *Odds Ratio* keseluruhan untuk kolesterol yang tinggi adalah 1,22 (95% CI: 0,56 hingga 2,67), dimana penyelidikan terhadap penelitian kohort melaporkan kaitan antara hiperkolesterolemia dan PIS; semuanya meneliti kadar kolesterol serum total. Leppala *et al.* (1999) menemukan RR (*Respiration Rate*) *adjusted* PIS sebesar 0,20 (95% CI: 0,1–0,42) untuk kadar kolesterol lebih besar dari 7,0 mmol/L dibandingkan dengan kadar kolesterol kurang dari 4,9 mmol/L. Iribarren *et al.* menemukan bahwa untuk setiap peningkatan 1-SD dalam kolesterol serum (1,45 mmol/L pada pria dan 1,24 mmol/L pada wanita) meningkatkan RR *adjusted* kejadian PIS sebesar 0,84 (95% CI: 0,69–1,02) pada pria dan 0,92 (95% CI: 0,79–1,08) pada wanita. Suh *et al.* melaporkan bahwa kadar kolesterol kurang dari 4,31 mmol/L menyebabkan RR *adjusted* PIS sebesar 1,22 (95% CI: 0,88–1,69) dibandingkan dengan kadar kolesterol lebih dari 5,69 mmol/L. Sedangkan

Yano *et al.* menemukan RR *adjusted* PIS sebesar 0,64 (95% CI: 0,46-0,91) untuk kadar kolesterol lebih dari 4,8 mmol/L dibandingkan dengan kadar kolesterol kurang dari 4,80 mmol/L (Gofir, 2009).

d) Merokok

Sebuah penelitian yang meneliti tentang efek merokok di antara suami terhadap risiko perkembangan stroke dan stroke iskemik di antara sampel wanita yang representatif secara nasional. Diantara wanita perokok dengan suami yang bukan perokok setelah menyesuaikan dengan faktor kardiovaskuler lainnya. Penelitian memberikan bukti baru yang menghubungkan kebiasaan merokok suami dengan stroke. Dari 5379 wanita yang dimasukkan di dalam analisis, wanita yang melaporkan memiliki suami perokok ( $n = 3727$ ) lebih cenderung menjadi perokok aktif dan melaporkan konsumsi rokok dan lama merokok yang lebih tinggi (Gofir, 2009).

e) Pemakaian Alkohol

Sebuah meta-analisis terhadap 35 penelitian dari tahun 1966 hingga 2002 melaporkan bahwa dibandingkan dengan bukan pengguna alkohol, individu yang mengkonsumsi kurang dari 12 g per hari (satu minuman standar) alkohol memiliki *adjusted* RR yang secara signifikan lebih rendah untuk stroke iskemik (RR: 0,88; 95% CI: 0,69), demikian juga individu yang mengkonsumsi 12 hingga 24 g per hari (1 hingga 2 standar minum) alkohol (RR: 0,72; 95% CI: 0,57 hingga 0,91). Tetapi, individu yang mengkonsumsi alkohol lebih dari 60 g per hari memiliki *adjusted* RR untuk stroke iskemik

yang secara signifikan lebih tinggi (RR: 1,69; 95% CI: 1,3 hingga 2,1) (Gofir, 2009).

f) Obesitas

Obesitas abdomen adalah sebuah faktor risiko yang independen dan potensial untuk stroke iskemik di dalam semua kelompok etnis. Merupakan faktor risiko yang lebih kuat dari pada BMI (*Body Mass Index*) dan memiliki efek yang lebih kuat pada orang yang lebih muda. Pencegahan obesitas dan reduksi berat badan memerlukan penekanan yang lebih besar di dalam program pencegahan stroke (Gofir, 2009).

g) Usia Tua

Hajat *et al.* (2001) meneliti hubungan antara berbagai faktor risiko serebrovaskuler sub tipe stroke *bamford*. Penelitian ini memasukkan 1254 pasien dengan stroke yang pertama antara tahun 1995 dan 1998; 995 pasien (79,3%) kulit putih, 203 (16,2%) kulit hitam, 52 (4,1 %) etnis lain, dan 4 (0,3%) etnis tidak diketahui. Di dalam analisis multivarian, peningkatan usia dan penyakit serebrovaskuler sebelumnya memiliki hubungan yang independen dengan infark daripada dengan perdarahan (Gofir, 2009).

h) Jenis Kelamin

Hasil dari suatu penelitian yang bertujuan untuk menganalisa berdasarkan jenis kelamin, gambaran klinis, tipe stroke, dan keluaran pada individu yang terserang stroke pertama kali, ditemukan rata-rata ( $P < 0,001$ ). Hipertensi ( $P = 0,0027$ ) dan penyakit kardioemboli ( $P = 0,0035$ ) merupakan faktor risiko pada wanita. Pemakaian alkohol berlebihan ( $P < 0,001$ ), merokok



( $P<0,001$ ) dan penyakit vaskuler perifer ( $P=0,031$ ) berhubungan dengan jenis kelamin laki-laki. Secara klinis pada wanita banyak didapatkan afasia ( $P<0,01$ ) dibandingkan laki-laki dan tidak ada perbedaan antara stroke perdarahan dengan iskemik berdasarkan usia. Pada wanita lebih banyak didapatkan stroke kardioemboli ( $P<0,001$ ), laki –laki lebih banyak terdapat atherotrombosis ( $P<0,001$ ) dan stroke lakunar ( $P<0,05$ ), sehingga dapat disimpulkan bahwa jenis kelamin menentukan tipe dan gambaran klinis pasien dengan serangan stroke pertama kali, wanita dengan rata-rata usia 6 tahun lebih tua dibandingkan laki-laki mempunyai perbedaan profil faktor risiko vaskuler dan sub tipe dari stroke. Wanita ternyata diketahui memiliki kecacatan stroke yang lebih berat dibanding laki-laki (Gofir, 2009).

#### b. Klasifikasi Stroke

Stroke terjadi ketika terjadi hambatan suplai darah atau kebocoran darah dari pembuluh darah menyebabkan kerusakan pada otak. Ada dua jenis utama stroke yaitu perdarahan dan iskemik (Kirchhof,dkk., 2009).

##### 1) Stroke Hemoragik (jenis perdarahan)

Stroke hemoragik, yang merupakan sekitar 15% sampai 20% dari semua stroke (Price dan Wilson, 2006), disebabkan pecahnya pembuluh darah otak, baik intrakranial maupun subaraknoid. Pada pendarahan intrakranial, pecahnya pembuluh darah otak dapat karena *berry aneurysm* akibat hipertensi tak terkontrol yang mengubah morfologi arteriol otak atau pecahnya pembuluh darah otak karena kelainan kongenital pada pembuluh otak tersebut.

Perdarahan subaraknoid disebabkan pecahnya *aneurysma* kongenital pembuluh arteri otak di ruang subaraknoidal (Misbach,dkk.,2007).

## 2. Stroke Iskemik (Jenis oklusif)

Sekitar 80% sampai 85% stroke adalah stroke iskemik (Price dan Wilson, 2006). Dapat terjadi karena emboli yang lepas dari sumbernya, biasanya berasal dari jantung atau pembuluh arteri otak baik intrakranial maupun ekstrakranial atau trombotik atau arteriosklerotik fokal pada pembuluh arteri otak yang berangsur – angsur menyempit dan akhirnya tersumbat (Misbach,dkk.,2007).

### c. Gejala dan Tanda Stroke

Stroke adalah suatu kedaruratan medis, untuk itu intervensi dini dapat menghentikan dan bahkan memulihkan kerusakan pada neuron akibat gangguan perfusi, sehingga tanda dan gejala stroke penting untuk di ketahui yaitu:

#### 1) Gejala

Pasien dimungkinkan mengeluhkan kelemahan pada satu sisi bagian tubuh, ketidakmampuan untuk berbicara, kehilangan penglihatan, vertigo atau jatuh. Stroke iskemia biasanya tidak menyakitkan, tetapi pasien mungkin mengeluh sakit kepala, dan pada stroke hemoragik itu biasanya sangat parah.

#### 2) Tanda

- a) Pasien biasanya memiliki beberapa tanda–tanda disfungsi neurologis, dan defisit khusus ini ditetapkan oleh area otak yang terlibat.

- b) Hemi atau monoparesis biasa terjadi, seperti halnya sebuah defisit hemisensori.
- c) Pasien dengan vertigo dan penglihatan ganda cenderung memiliki keterlibatan sirkulasi posterior (Fagan dan Hess, 2005).

d. Terapi Stroke

1) Terapi Non Farmakologi

a) Terapi Akut

Intervensi pada pasien stroke iskemik akut yaitu dilakukan bedah. Dalam beberapa kasus edema iskemik serebral karena infark yang besar, dilakukan kraniektomi untuk mengurangi beberapa tekanan yang meningkat telah dicoba. Dalam kasus pembengkakan signifikan yang terkait dengan infark serebral, dekompresi bedah bisa menyelamatkan nyawa pasien. Namun penggunaan pendekatan terorganisir multidisiplin untuk perawatan strok yang mencakup rehabilitasi awal telah terbukti sangat efektif dalam mengurangi cacat utama karena stroke iskemik (Fagan dan Hess, 2005).

b) Terapi pemeliharaan stroke

Terapi non farmakologi juga diperlukan pada pasien paska stroke. Pendekatan interdisipliner untuk penanganan stroke yang mencakup rehabilitasi awal sangat efektif dalam pengurangan kejadian stroke berulang pada pasien tertentu. Pembesaran karotid dapat efektif dalam pengurangan risiko stroke berulang pada pasien komplikasi berisiko tinggi selama endarterektomi (Fagan dan Hess, 2005). Selain

itu modifikasi gaya hidup berisiko terjadinya stroke dan faktor risiko juga penting untuk menghindari adanya kekambuhan stroke. Misalnya pada pasien yang merokok harus dihentikan, karena rokok dapat menyebabkan terjadinya kekambuhan (Eusistroke, 2003).

## 2) Terapi Farmakologi

### a) Terapi Akut

*American Stroke Association* telah membuat dan menerbitkan panduan yang membahas pengelolaan stroke iskemik akut. Secara umum, hanya dua agen farmakologis yang direkomendasikan dengan rekomendasi kelas A adalah jaringan intravena plasminogen activator (tPA) dalam waktu 3 jam sejak onset dan aspirin dalam 48 jam sejak onset. Reperfusi awal (>3 jam dari onset) dengan tPA intravena telah terbukti mengurangi kecacatan utama karena stroke iskemik. Perhatian harus dilakukan saat menggunakan terapi ini, dan kepatuhan terhadap protokol yang ketat adalah penting untuk mencapai hasil yang positif. Yang penting dari protokol perawatan dapat diringkas yaitu (1) aktivasi tim stroke, (2) timbulnya gejala dalam waktu 3 jam, (3) CT scan untuk mengetahui perdarahan, (4) sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi, (5) mengelola tPA 0,9 mg/kg lebih dari 1 jam, dengan 10% diberikan sebagai bolus awal lebih dari 1 menit, (6) menghindari terapi antitrombotik (antikoagulan atau antiplatelet) untuk 24 jam, dan (7) monitor pasien ketat untuk respon hemoragik dan kecacatan. Pemberian tPA tidak boleh diberikan dalam waktu 24 jam karena dapat

meningkatkan risiko perdarahan pada pasien tersebut (Fagan dan Hess, 2005).

b) Terapi pemeliharaan stroke

Terapi farmakologi mengacu kepada strategi untuk mencegah kekambuhan stroke. Pendekatan utama adalah mengendalikan hipertensi, CEA (Endarterektomi karotis), dan memakai obat antiagregat antitrombosit. Berbagai *study of antiplatelet antiagregat drugs* dan banyak meta analisis terhadap obat inhibitor glikoprotein IIb/IIIa jelas memperlihatkan efektivitas obat antiagregasi trombosit dalam mencegah kekambuhan (Price dan Wilson, 2006).

c) Standar pelayanan medis RSUD Dr. Moewardi Surakarta tahun 1996

- Memperbaiki oksigenasi jaringan otak dengan mengoreksi gangguan pernafasan
- Memperbaiki aliran darah ke otak (tekanan darah yang optimal, kekentalan darah, memperbaiki gangguan fungsi otak) dll
- Anti edema; pada yang baru (kurang dari 10 hari) diberi glycerol, manitol steroid dan lain- lain bila tidak ada kontra indikasi
- Memperbaiki keadaan umum
- Memperbaiki gangguan metabolik (sesuai dengan pemeriksaan gula, ureum dan lain-lain)
- Fisioterapi dan latihan bicara pada afasis

- Untuk memperbaiki metabolisme otak dapat ditambah dengan obat-obat golongan antifibrinolitik misal transamin
- Pada perdarahan dipertimbangkan tindakan operasi
- Pada yang non hemoragik dengan hiperagregasi trombosit, diberi antiplatelet agregasi misalnya asetosal dan lain-lain.

### 3) Obat yang digunakan dalam terapi stroke

#### a) tPA

Efektivitas intravena (IV) dari tPA dalam pengobatan stroke iskemik telah diperlihatkan di *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (NINDS) rt-PA pada percobaan stroke, diterbitkan pada tahun 1995. Pada 624 pasien yang dirawat dalam jumlah yang sama baik tPA 0,9 mg/kg iv atau plasebo dalam waktu 3 jam setelah timbulnya gejala neurologis, 39% dari pasien yang diobati mencapai “hasil yang sangat baik” pada 3 bulan, dibandingkan dengan 26% dari pasien plasebo (Fagan dan Hess, 2005). Alteplase adalah enzim serine-protease dari sel endotel pembuluh yang dibentuk dengan teknik recombinant-DNA. T<sub>1/2</sub> nya hanya 5 menit. Bekerja sebagai fibrinolitikum dengan jalan mengikat pada fibrin dan mengaktivasi plasminogen jaringan. Plasmin yang terbentuk kemudian mendegradasi fibrin dan dengan demikian melarutkan thrombus (Tjay dan Rahardja, 2007).

Efek samping dari Trombolitik terutama mual dan muntah dan perdarahan. Ketika Trombolitik digunakan dalam infark miokard,

aritmia reperfusi dapat terjadi. Hipotensi juga bisa terjadi dan biasanya dapat dikendalikan dengan mengangkat kaki pasien, atau dengan mengurangi tingkat infus atau menghentikannya sementara. Sakit punggung, demam, dan kejang telah dilaporkan. Pendarahan biasanya terbatas pada tempat injeksi, tetapi perdarahan intraserebral atau perdarahan dari situs lain dapat terjadi. Panggilan pendarahan serius untuk penghentian dari trombolitik dan mungkin memerlukan administrasi faktor pengentalan dan obat antifibrinolitik (aprotinin atau asam traneksamat). Jarang emboli lebih lanjut dapat terjadi (baik karena gumpalan yang melepaskan diri dari trombus asli atau untuk emboli kristal kolesterol). Trombolitik dapat menyebabkan reaksi alergi (termasuk ruam, pembilasan dan uveitis) dan anafilaksis telah dilaporkan. *Guillain-Barre syndrome* telah dilaporkan secara jarang setelah perawatan streptokinase (BNF, 2007). tPA dapat berinteraksi dengan beberapa obat diantaranya adalah warfarin, heparin, dikumarol, absikimab, dan anisindion (Drugs, 2011).

Dosis pada infark otot jantung akut i.v.(infus) permulaan 10 mg dalam 1-2 menit, lalu 50 mg selama jam pertama, dan 10 mg dalam 30 menit, sampai maksimum 100 mg dalam 3 jam (Tjay dan Rahardja, 2007).

b) Asam asetilsalisilat (asetosal, aspirin, aspilet)

Disamping khasiat analgetik dan antiradang (pada dosis tinggi), obat anti nyeri tertua ini pada dosis amat rendah berkhasiat

merintang pengumpulan trombosit. Dewasa ini, asetosal adalah obat yang paling banyak digunakan dengan efek terbukti pada pencegahan trombus arteri. Sejak akhir tahun 1980-an, asam ini mulai banyak digunakan untuk pencegahan sekunder dari infark otak dan jantung. Risikonya diturunkan dan jumlah kematian karena infark kedua berkurang dengan 25%. Keuntungan dibandingkan dengan anti koagulan untuk indikasi ini adalah banyak, antara lain kerjanya cepat sekali dan dosisnya lebih mudah diregulasi.

Mekanisme kerjanya dengan hambatan agregasi trombositnya berdasarkan inhibisi pembentukan tromboksan – A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>) dari asam arachidonat yang dibebaskan dari senyawa-esternya dengan fosfolipida (dalam membran sel) oleh enzim fosfolipida. Asetosal mengasetilasi secara *irreversible* dan dengan demikian menginaktivasi enzim siklooksigenase, yang umumnya mengubah arakidonat menjadi endoperoksida. TxA<sub>2</sub> memiliki khasiat kuat menggumpalkan trombosit dan vasokonstriksi. Dosis 30-100 mg sehari sudah cukup efektif untuk inaktivasi siklo-oksigenase tanpa menghalangi produksi prostasiklin. Prostrasiklin berkhasiat menghalangi agregasi, vasodilatasi dan melindungi mukosa lambung. Efek samping yang terkenal adalah sifat merangsangnya terhadap mukosa lambung dengan risiko perdarahan, yang berkaitan dengan penghambatan pula prostasiklin (PgI<sub>2</sub>), yang dibentuk oleh dinding pembuluh. PgI<sub>2</sub> ini mencegah sintese TxA<sub>2</sub> dan bersifat menghambat kuat agregasi



trombosit. Akan tetapi, pada dosis rendah yang diperlukan untuk daya kerja antiagregasi, efek samping ini ternyata jarang sekali menimbulkan keluhan lambung, sedangkan produksi PgI<sub>2</sub> sistemis tidak dihalangi (Tjay dan Rahardja, 2007).

Asam asetilsalisilat juga dapat berinteraksi dengan obat – obat lainnya diantaranya adalah dengan antikoagulan, Probenesid, Sulfonilurea (Drugs, 2011). Sedangkan dosis prevensi sekunder infark otak 1 dd 100 mg p.c., prevensi TIA 1 dd 30-100 mg p.c. Pada infark jantung akut 75-100 mg. contoh produk dalam pasaran aspilet (Tjay dan Rahardja, 2007).

#### c) Clopidogrel

Clopidogrel memiliki efek trombosit anagregatori unik dalam hal ini adalah inhibitor dari adenosine difosfat (ADP) jalur agregasi trombosit dan dikenal menghambat rangsangan untuk agregasi platelet. Efek ini menyebabkan perubahan membran platelet dan interferensi dengan interaksi membran fibrinogenik mengarah ke pemblokiran platelet reseptor glikoprotein IIb/IIIa. Efek samping clopidogrel adalah risiko diare dan ruam. Clopidogrel adalah *prodrug* thienopiridin dan dibiokstrasformasi oleh hati ke metabolit aktif. Bukti menunjukkan bahwa enzim yang bertanggungjawab untuk konversi adalah sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) sehingga efek platelet dari clopidogrel mungkin berkurang pada pasien yang menerima agen yang menghambat enzim ini (Fagan dan Hess, 2005).

Efek samping dispepsia, nyeri perut, diare, gangguan perdarahan (termasuk gastro-intestinal dan intrakranial); jarang mual, muntah, asam lambung, perut kembung, ulkus sembelit, lambung dan duodenum, sakit kepala, pusing, paraesthesia, leukopenia, trombosit menurun (trombositopenia sangat jarang parah), eosinofilia, ruam, dan pruritus, jarang vertigo, sangat jarang radang usus, pankreatitis, hepatitis, gagal hati akut, vaskulitis, kebingungan, halusinasi, gangguan rasa, stomatitis, bronkospasme, pneumonitis interstisial, kelainan darah (termasuk trombositopenia, agranulositosis purpura dan pansitopenia), dan reaksi hipersensitivitas seperti (termasuk demam, glomerulonefritis, arthralgia, sindrom Stevens-Johnson, nekrosis epidermal toksik, lichen planus). Clopidrogel dapat berinteraksi dengan beberapa obat diantaranya yaitu ibuprofen, atorvastatin, rifampin, reteplase. Dosis untuk Infark miokard akut (dengan elevasi ST-segmen), awalnya 300 mg kemudian 75 mg sehari, dosis awal dihilangkan jika pasien di atas 75 tahun (BNF, 2007).

#### d) Dipyridamol

Senyawa dipirimidin berkhasiat menghindarkan agregasi trombosit dan adhesinya pada dinding pembuluh. Juga menstimulasi efek dan sintesa epoprostenol. Kerjanya berdasarkan inhibisi fosfodiester, sehingga cAMP (dengan daya menghambat agregat) tidak diubah dan kadarnya dalam trombosit meningkat. Efek sampingnya seperti sakit kepala, gangguan lambung-usus, debar jantung, dan

pusing, akan jauh berkurang pada dosis yang rendah. Pada dosis di atas 200 mg, tensi dapat menurun, dan kolaps pada orang dengan sirkulasi buruk (Tjay dan Raharja, 2007). Interaksi obat pada dipiridamol diantaranya dengan acetaminophen, belladon, diklofenak, dan paroksetin. Produk yang beredar dipasaran misalnya adalah Persantin dari Boehringer Ingelheim. Dosis oral, 300-600 mg sehari dalam 3-4 dosis terbagi sebelum makan (BNF, 2007).

#### e) Cilostazol

Cilostazol merupakan obat antiplatelet yang menaikkan kadar cAMP (*cyclic adenosine monophosphate*) dalam platelet melalui penghambatan cAMP fosfodiesterase. Obat ini digunakan pada penyakit oklusif arterial kronik. Gotoh *et al.* (2000), melakukan suatu penelitian prevensi stroke, suatu penelitian kasus kontrol, buta ganda untuk prevensi sekunder infark serebrum dengan total kasus 1095. Terapi dengan cilostazol menunjukkan reduksi yang relatif bermakna (41,7% CI 9,2 – 62,5%) dalam kambuhnya infark serebrum dibandingkan dengan pemberian plasebo ( $p=0,015$ ). Dosisnya adalah 100mg, 2 kali sehari (Wibowo dan Gofir, 2001). Sedangkan interaksi obatnya yaitu dengan enoxaparin, alteplase, aspirin, dan dalteparin (Drugs, 2011)

Efek samping gangguan gastro-intestinal, takikardi, palpitasi, angina, aritmia, nyeri dada, edema, rhinitis, pusing, sakit kepala, astenia, ruam, pruritus, ecchymosis; kurang umum mual, gagal jantung

kongestif, hipotensi postural, dispnea, pneumonia, reaksi hipersensitivitas batuk, insomnia, mimpi abnormal, kecemasan, hiperglikemia, diabetes mellitus, anemia, perdarahan, mialgia, (termasuk sindrom Stevens-Johnson dan nekrolisis epidermal toksik dalam kasus jarang); jarang anoreksia, hipertensi, paresis, peningkatan frekuensi kencing, gangguan perdarahan, ginjal penurunan nilai, konjungtivitis, tinitus, dan penyakit kuning (BNF, 2007).

f) Antikoagulan

Tidak ada penelitian yang menunjukkan bahwa antikoagulan bermanfaat pada prevensi sekunder stroke iskemik pada pasien dengan patologi aterosklerosis. Pada pasien dengan kelainan jantung tertentu, dengan risiko emboli 5 persen per tahun, terapi antikoagulan menunjukkan penurunan risiko stroke (Wibowo dan Gofir, 2001).

### 3. Kerasionalan Terapi

Penggunaan obat yang rasional adalah penggunaan obat yang dapat memenuhi kriteria-kriteria tertentu. Adapun kriteria-kriteria tersebut sebagai berikut:

a. Tepat indikasi

Tepat indikasi dapat diartikan bahwa pemilihan obat disesuaikan dengan gejala yang diderita oleh pasien karena tiap obat memiliki spektrum terapi yang spesifik (Depkes RI, 2006)

b. Tepat obat

Tepat obat adalah pemilihan obat yang benar-benar disesuaikan dengan diagnosis penyakit dan obat harus dapat memberikan terapi yang sesuai dengan penyakit yang diderita pasien (Depkes RI, 2006).

c. Tepat pasien

Tepat pasien adalah pemilihan obat yang disesuaikan dengan kondisi pasien dikarenakan respon tiap pasien berbeda-beda terhadap terapi yang diberikan (Depkes RI, 2006).

d. Tepat dosis

Tepat dosis adalah pemberian dosis obat yang tepat kepada pasien sehingga efek terapi yang diinginkan dapat tercapai karena pemberian dosis yang berlebihan ataupun dosis yang kurang tidak dapat menjamin tercapainya target terapi (Depkes RI, 2006).

### **E. Keterangan Empiris**

Penelitian dilakukan untuk mengetahui pola penggunaan obat terapi pemeliharaan stroke yang diberikan pada pasien rawat inap di RSUD Dr. Moewardi Surakarta tahun 2010 dan ketepatan penggunaan obat dilihat dari ketepatan indikasi, ketepatan obat, ketepatan pasien dan ketepatan dosis.